Lehrstuhl für Neurologie an der Universität Tübingen
Professor Dr. J. Hirschmann

Zur therapeutischen Wirkung der Corticosteroide auf die Multiple Sklerose

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Christian Diefenbach

aus Arlesheim/Schweiz

1963

7575

Lehrstuhl für Neurologie an der Universität Tübingen
Professor Dr. J. Hirschmann

Zur therapeutischen Wirkung der Corticosteroide auf die Multiple Sklerose

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Christian Diefenbach
aus Arlesheim/Schweiz

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Dekan: Prof. Dr. Dr. E. Fröhlich

Berichterstatter: Prof. Dr. J. Hirschmann

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Zur Ätiologie, Pathogenese und Klinik der multiplen Sklerose	2
II.	Zur Pharmakologie der Nebennierenrinden-Hormone	4
III.	Die Corticosteroid-Therapie in der Literatur	7
IV.	Das Untersuchungsmaterial	11
V.	Vergleich der Cortisonfälle mit anderen Fällen	25
VI.	Untersuchungsergebnisse	28
VII.	Besprechung der Ergebnisse	39
VIII.	Zusammenfassung	48
IX.	Literaturverzeichnis	49

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549606_0021

Unter den Erkrankungen des Nervensystems stellt die multiple Sklerose bezüglich ihrer Aetiologie eines der verworrensten und hinsichtlich der Therapie eines der unbefriedigsten Kapitel dar. Ihre Ursache ist ebenso unbekannt wie eine kausale, spezifische Therapie. Dabei gehört die multiple Sklerose zu den häufigsten Nervenleiden, deren Erkrankungsquote sogar ständig zuzunehmen scheint (Pette, Walcher, Schrader). Die therapeutische Situation bis zum Jahre 1953 wird von Schrader umrissen durch das resignierende Eingeständnis, daß bei der multiplen Sklerose bisher alle nur erdenklichen Versuche fehlgeschlagen seien: "Ganz zu schweigen von einer spezifischen, also ätiologisch angreifenden Therapie kennen wir weder eine zuverlässige Prophylaxe, noch besitzen wir ein Mittel, das symptomatisch etwas Wesentliches leistet".

Etwa zur gleichen Zeit, als Schrader diese Sätze über eine Therapie der multiplen Sklerose (M.S.) formulieren mußte, erschieden im Schrifttum die ersten Mitteilungen über therapeutische Versuche mit Nebennierenrinden-Hormonen (und dem adrenocorticotropen Hormon ACTH). In bezug auf die herrschenden Vorstellungen über die Pathogenese der multiplen Sklerose, knüpften sich teilweise hohe Erwartungen an die entzündungshemmenden Eigenschaften von ACTH und NNR-Hormonen. Tatsächlich erscheinen seither auch günstig klingende Berichte über Behandlungserfolge. Auf Grund dieser Veröffentlichungen wurde Ende 1957 an der Universitäts-Nervenklinik in Tübingen damit begonnen, bei jedem stationären Patienten, der an einer multiplen Sklerose litt, eine medikamentöse Therapie mit Nebennierenrinden-Hormonen durchzuführen.

Nach vierjähriger Anwendung soll nun nachträglich an Hand der Krankenblätter der Versuch einer Objektivierung der Wirkung dieser Hormonpräparate auf die neurologischen Ausfallserscheinungen und Störungen der multiplen Sklerose gemacht werden.

I. Zur Aetiologie, Pathogenese und Klinik der multiplen Sklerose

Seitdem die Wissenschaft um die Aufhellung der multiplen Sklerose und ihrer möglichen Ursachen bemüht ist, haben sich eine ganze Reihe von ätiologischen und pathogenetischen Theorien entwickelt, die aber niemals über die Form einer Hypothese hinausgekommen sind. Heute stehen vor allem zwei Theorien im Vordergrund: die Infektionstheorie, wobei es sich um die seltene Verlaufsform einer Virusinfektion handeln soll (Schaltenbrand) und die Theorie von der neuroallergischen Entstehungsweise (Pette).

Pette steht auf dem Standpunkt, daß die multiple Sklerose durch eine unspezifische allergische Reaktion auf alle möglichen banalen Infekte zustande gekommen und in ihrer Aetiologie mit dem Rheumatismus des Bewegungsapparates zu vergleichen sei.

Pathologisch-anatomisch stellt sich die multiple Sklerose als primäre Entmarkungsenzephalomyelitis dar, denn die Gesamtheit der gewebli-chen Veränderungen ist für eine Entzündung charakteristisch. Makroskopisch findet man im Groß- und Kleinhirn sowie im Rückenmark regellos verstreute, scharf konturierte Entmarkungsherde. Man nimmt an, daß die Diffusion eines markscheidenschädigenden Stoffes aus den permeabilitätsgestörten Gefäßen den Gewebsveränderungen im Sinne des Markscheidenzerfalls vorausgeht (Peters).

Entsprechend der Vielzahl und der verschiedenen Lokalisation der sklerotischen Herde findet man ein formenreiches klinisches Bild mit vielgestaltigen und wechselnd ausgeprägten Symptomen. Als führendes Syndrom der multiplen Sklerose gilt die zentralmotorische Funktionsstörung im Sinne der spastischen Parese, die cerebellare Ataxie und Augensymptome. Im psychischen Bereich tendieren Polysklerose-Kranke oftmals zu einer Euphorie, d.h. zu einem subjektiven Wohlbefinden trotz des objektiv schlechten Zustandes.

Der klinische Verlauf ist recht verschieden. Typisch ist die Rückbildungsfähigkeit vieler Symptome und ein schubweiser Verlauf, der sich als Wechsel von Verschlechterungen und Besserungen (Remissionen) äußert. Daneben gibt es aber auch allmählich fortschreitende (chronisch-progrediente) und selten foudroyant, rasch zum Tode führende Verlaufsformen. Durch diesen unberechenbaren Verlauf der multiplen Sklerose, läßt sich daher nie eine bestimmte Prognose stellen.

II. Zur Pharmakologie der Nebennierenrinden-Hormone

Die Pharmakologie der Nebennierenrinden-Hormone soll hier nur in kurzen Stichworten soweit Berücksichtigung finden, als sie für die vorliegende Arbeit von Bedeutung ist.

Seit etwas über zehn Jahren spielen die Nebennierenrinden-Hormone eine Rolle im Therapieschatz der Medizin. Ihr therapeutischer Einsatz ist möglich geworden, nachdem es gelungen war, ihre Konstitution aufzuklären und sie vom Cholesterin ausgehend zu synthetisieren. Ihrem chemischen Aufbau nach gehören sie also zu den sogenannten Steroiden. Trotz ihres Hormoncharakters werden sie aber fast ausschließlich bei Patienten gegeben, die endokrin nicht krank sind und einer Hormonsubstitution nicht bedürfen. Bei den allermeisten Indikationen geht es nicht um den typischen Effekt dieser Steroide als Hormone, sondern um einen, der ihnen eigentlich als Nebenwirkung anhaftet. In der therapeutischen Ausnutzung dieser 'Nebenwirkungen' beruhen die damit erzielten Heilungen. Als Gegensatz zur Substitutionstherapie hat sich daher der Begriff der pharmakodynamischen Therapie eingeführt, der zur Voraussetzung hat, daß das Hormon in unphysiologisch hohen Dosen, den normalen Bedarf übersteigend, gegeben wird.

Der Pharmakologe und Kliniker unterteilt die Corticoide in zwei Gruppen:

1. die Mineralocorticoide, die wahrscheinlich in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde gebildet werden. Sie zeichnen sich durch ihre besondere Wirkung auf den Mineralstoffwechsel aus. Vor allem Retention von Wasser und Natrium, Ausscheidung von Kalium.

2. die Glucocorticoide. Sie haben die Zona fasciculata der Nebennierenrinde als Bildungsstätte. Ihre Bezeichnung rührt von ihrer Wirkung auf den Zuckerstoffwechsel her. Sie sind Insulin-Antagonisten, indem sie die Gluconeogenese fördern und die Zuckerverwertung in der

Peripherie hemmen. Daneben aber, das soll unterstrichen werden, haben sie die besondere Eigenschaft, daß sie antiphlogistisch, antiallergisch, antitoxisch, lympho- und eosinopenisch wirken. Nach Menkin sollen sie bestimmte Stoffe hemmen, die bei Entzündungsvorgängen die Permeabilität der Gefäße erhöhen. ACTH, das adrenocorticotrope Hormon des Hypophysen-Vorderlappens stimuliert in erster Linie die Produktion der Glucocorticoide, nicht aber die der Mineralocorticoide.

In der Therapie steht die antiphlogistische Wirkung der Glucocorticoide (nur diese sind hier von Bedeutung) zweifellos an erster Stelle. Dementsprechend gehören in den Indikationsbereich alle entzündlichen Erkrankungen. Die antiallergische und antitoxische Wirkung hat dazu geführt, daß auch die Infektionskrankheiten in den Indikationsbereich einbezogen wurden. Die Glucocorticoide sind befähigt, jede mesenchymale, zelluläre entzündliche Reaktion auf die unterschiedlichsten mechanischen, chemischen oder physikalischen Schädlichkeiten zu unterdrücken und hemmen allergisch-hyperergische Reaktionen, wenn diese durch zellgebundene Antikörper hervorgerufen werden. Frei zirkulierende Antikörper werden dagegen nicht beeinflußt (Heni).

Die Gruppe der Glucocorticoide (die auch als Cortisone zusammengefaßt werden) zeigen selbstverständlich nebenher auch eine mineralocorticoide Wirkung. Die natürlich vorkommenden Steroide Cortison und Hydrocortison, von denen das Hydrocortison wahrscheinlich die wirksamere Form ist, in die Cortison erst übergeführt werden muß, sind in der Therapie schon wieder weitgehend verlassen. Sie besitzen zwar die gewünschten antiphlogistischen Eigenschaften, beeinflussen aber den Elektrolytstoffwechsel zu stark. Insbesondere stört die erhebliche Natrium- und Wasserretention.

Nachdem es gelungen war, Cortison und Hydrocortison synthetisch darzustellen, gelang es weiterhin vor allem durch Dehydrierung, Methylierung und Fluorierung die Molekülgruppierung der Ausgangsstoffe zu

verändern und damit eine ganz auffällige pharmakologische Wirkungssteigerung zu erreichen. Es treten bei diesen Derivaten auch bedeutend weniger Nebenerscheinungen auf. Durch Dehydrierung von Cortison und Hydrocortison gelang die Synthese von Dehydrocortison = Prednison und Dehydrohydrocortison = Prednisolon. Prednison und Prednisolon haben eine weit geringere Wirkung auf den Mineralstoffwechsel und verdrängten daher Cortison und Hydrocortison weitgehend aus der Therapie. Dem Ziel einer weiteren Verminderung unerwünschter Nebenwirkungen diente dann die Entwicklung von Triamzinolon, Medrol und Dexamethason. Das zur Zeit wirkungsstärkste dieser rein synthetisch aufgebauten Corticoide stellt das Dexamethason dar. Die genaue Chemie des Cortisons und seiner Derivate ist für den weiteren Verlauf der Arbeit bedeutungslos, jedoch soll auf die Wirkungsunterschiede im einzelnen später noch eingegangen werden.

Die unerwünschten Nebenwirkungen stellen ein umfangreiches Kapitel in der Glucocorticoid-Pharmakologie dar. Es soll hier nur auf den Extremfall des Cushing-Syndroms und auf die psychischen Nebenwirkungen hingewiesen werden. Letztere sind ganz allgemein euphorisierender Natur. Darüber hinaus kann es jedoch auch zu ernsten Störungen der Affektivität und bei diesbezüglich belasteten Kranken zu Psychosen kommen.

Stellt man nun den pathogenetischen Aspekten, die im vorigen Kapitel kurz erwähnt wurden, das gegenüber, was jetzt über die Wirkungen der NNR-Hormone bekannt ist, so könnte ein günstiger therapeutischer Effekt bei der multiplen Sklerose von der Anwendung dieser Mittel erwartet werden. Dieser Gedanke, Corticoide auch bei der multiplen Sklerose anzuwenden, gründet sich also auf die allgemein entzündungshemmende und antiallergische Wirkung der Corticosteroide.

III. Die Corticosteroid-Therapie in der Literatur

Das augenfälligste und vordringlichste Problem bei der multiplen Sklerose ist ohne Zweifel das der Therapie. Diese richtet sich begreiflicherweise immer nach der jeweiligen Auffassung über die Aetiologie des Leidens. So wurde eine große Auswahl an Chemotherapeutika, Antibiotika, diätetischen Maßnahmen usw. versucht. Jedoch konnte man bisher von keinem Heilmittel mit gutem Gewissen sagen, daß es hilft. Z.B. wurden 1937 von Stransky die folgenden Besserungserfolge beschrieben: "Von 100 initialen Fällen von multipler Sklerose, nach Stransky mit Fremdblut behandelt, besserten sich deutlich 74 %, gleichgeblieben 22 %, verschlechterten sich 4 %. Von 423 mit der gleichen Therapie behandelten älteren Fällen besserten sich 65,2 %, blieben gleich 32,4 % und verschlechterten sich 2,4 %" (Stransky und Waldschütz). Im Jahre 1953 äußerte aber Schrader, daß bisher alle nur erdenklichen therapeutischen Versuche fehlgeschlagen seien.

Durch die Einführung der Corticosteroid-Behandlung bei der multiplen Sklerose hat sich trotz der herrschenden günstigen theoretischen Voraussetzungen am Therapieproblem wenig geändert. Für und Wider stehen sich weiterhin gegenüber und bieten am eingeengten Gebiet einer einzigen Behandlungsart ein anschauliches Bild therapeutischer Schwierigkeiten. Zahlreiche Veröffentlichungen zu diesem Thema liegen vor, deren Wiedergabe lediglich eine Aufzählung und Wiederholung bedeuten würde. Bei allen Autoren lieferten die Vorstellungen über die neuroallergische Pathogenese, über die Bedeutung der Permeabilitätsverhältnisse an den Gefäßwänden und allgemein die Einreihung des Krankheitsbildes unter die entzündlichen Erkrankungen die arbeitshypothetischen Voraussetzungen.

Laux z.B. kommt zu dem Schluß, daß Hydrocortison die chronische, stationäre Polysklerose wahrscheinlich günstig zu beeinflussen vermag. Ihm ergibt sich das aus der Beobachtung von vier schweren Krankheitsfällen, die sich nach mehrmonatigem, stationärem Zustand objektiv

sichtlich besserten, ohne daß weitere Änderungen der Lebensweise und therapeutische Maßnahmen vorgenommen wurden. Bei diesen vier Fällen besserten sich vor allem die aktive Beweglichkeit, die Kraftleistungen und die spastische Tonuserhöhung. Unbeeinflußt blieben cerebellare Störungen, spastische Zehenzeichen, das Reflexverhalten und der Nystagmus. Allerdings hielt die Besserung nur bei zwei Patienten auch nach Absetzen des Medikamentes an. Hierzu meint Laux: "Wenn die eingetretene Besserung auch teils nur gering und teils nur von vorübergehender Dauer war, kann das die Frage, ob Hydrocortison bei der multiplen Sklerose überhaupt wirksam ist, nicht beeinflussen". Weitere fünf, und zwar frisch akute Fälle, beschreibt Laux als weitgehend und anhaltend gebessert. Jedoch meint er selbst, daß frisch entzündliche Fälle wegen der ihnen innewohnenden Heilungstendenz schwerlich die nötige Beweiskraft haben.

Ploog u.M. sahen die besten Ergebnisse bei akuten und perakuten Verlaufsformen und betonen, daß in chronischen Fällen auch Prednisolon meistens keine Veränderung zum Besseren mehr zu bringen vermöge. Bei der Behandlung von 30 Polysklerose-Kranken mit Prednisolon ergab sich ihnen das Ergebnis, daß sich die akuten Fälle insgesamt um 63% gebessert haben, die schubweise verlaufenden um 56 % und die chronisch progredienten um 35 %". Aus diesen Ergebnissen schließen sie, "daß sich das Prednisolon in der Behandlung der multiplen Sklerose mindestens ebensogut bewährt hat, wie die anderen bisher gebräuchlichen Mittel". Einen unbedingten Vorzug geben sie aber dem Prednisolon in den Fällen, wo es sich um eine akute oder perakute Verlaufsform handelt. Da sie zum Teil schon am ersten Tage nach dem Einnehmen von Prednisolon eine Besserung von Symptomen sahen, die bis dahin auf keinerlei Behandlung ansprechen wollten, beweist sich ihnen, "daß es sich nicht um eine Spontanremission, sondern um einen wirklichen Heileffekt des Mittels handelt". Diese günstigen Ergebnisse werden auf eine stoßweise höhere Dosierung zurückgeführt. Allerdings konnte eine feste Relation zwischen der Güte der Besserungen und der Anzahl der verabreichten Prednisolonstöße nicht festgestellt werden.

Auch Walcher berichtet über gute Erfolge, die er mit ACTH, Cortison und Prednison besonders bei Patienten mit oligosymptomatischem Krankheitsbild erzielte. Bei der akuten und schubweise verlaufenden Polysklerose werden über gute Behandlungsresultate u.a. von Tschabitscher u.M., Feldman u. Kidron und Jaklitsch berichtet. Bei 20 stabilisierten oder langsam progredienten Polysklerose-Kranken erreichten Sigwald u.M. sogar in 30 % der Fälle einen deutlichen und bleibenden Erfolg hinsichtlich Hypertonie, Muskelkraft und Klonismen durch intramedullär verabreichtes Hydrocortison. Alexander u.M. erzielten unter allen gängigen Therapiearten mit Bluttransfusionen und ACTH die besten Erfolge.

Diesen günstig klingenden Mitteilungen soll nun eine Auswahl von weniger ermutigenden Berichten gegenübergestellt werden, damit ersichtlich wird, daß die Therapie der multiplen Sklerose auch durch die Anwendung von NNR-Hormonen und ACTH keineswegs weniger problematisch geworden ist.

Ott vergleicht die Behandlungserfolge von 28 Polysklerose-Fällen, die Cortison und Antibiotica erhielten, mit den Ergebnissen, wie sie auch mit anderen therapeutischen Methoden (Quecksilberschmierkur, INH) erzielt wurden. Er kann keinen wesentlichen Unterschied in der jeweiligen Remissionsquote feststellen. Die Gesamterfolgsquote von 43 % entspricht etwa dem von Welte angegebenen Prozentsatz der Spontanremissionen. Auch Pette und Bauer können sich von einer eindeutigen und über das Maß der Spontanremissionen hinausgehenden Wirkung von Cortison und Prednison bei schubartigen Krankheitsverläufen bisher nicht überzeugen. Sie nehmen an, "daß die Cortison- bzw. Prednison-Therapie bei der akuten M.S. praktisch immer zu spät einsetzt, um eine antiallergische Wirkung entfalten zu können, und daß die bisher übliche Dosis zu gering war, um eine wesentliche antiphlogistische Wirkung zu erzielen".

Nach den Erfahrungen von Hultsch ist bei der oralen Verabfolgung von Corticosteroiden nichts Grundsätzliches zu erwarten. "Auch in fri-

schen Fällen wird der eigentliche Krankheitsprozeß nicht beeinflußt. Dagegen wird offenbar das perifocale Oedem des akuten Entmarkungsherdes reduziert. Es wird mit anderen Worten die Symptomatik auf den eigentlichen Entmarkungsherd beschränkt".

Auch die französischen Autoren Schuller und Pluvinage, um noch zwei weitere zu nennen, berichten, daß ACTH und die Corticoide keine statistisch signifikanten Verbesserungen erbringen konnten.

Wenn man alle bisher vorliegenden Behandlungsergebnisse bei der multiplen Sklerose in ihrer Gesamtheit betrachtet, so sind sie alles andere als ermutigend. Die Mehrzahl der Autoren bestätigen die schon 1952 von Glaser und Merritt getroffene Feststellung, daß "nicht behauptet werden könne, ACTH und Cortison seien brauchbare Behandlungsmittel bei der multiplen Sklerose".

IV. Das Untersuchungsmaterial

Wie schon in der Einleitung erwähnt wurde, begann man an der Tübinger Universitäts-Nervenklinik im Laufe des Jahres 1957 damit, die Cortison-Therapie auch bei der multiplen Sklerose anzuwenden. Fast jeder an dieser Krankheit leidende Patient, der zur stationären Aufnahme kam, wurde seither so behandelt. Zunächst jedoch, um Erfahrungen zu sammeln, wandte man eine Medikation mit Corticosteroiden nur in Einzelfällen an und behielt sonst die früheren Therapieformen bei. Eine Aufzählung dieser früheren Therapieformen ist überflüssig; jedoch muß auf die allgemein unterstützenden Maßnahmen hingewiesen werden, auf die nie verzichtet wurde, auch nicht neben der Cortison-Therapie. An medikamentöser Unterstützung sind zunächst durchblutungsfördernde Mittel und verschiedene Vitamin-B Präparate zu erwähnen. Umstimmungsreaktionen versuchte man durch Eigenblut zu erreichen. Neben den roborierenden Medikamenten versuchte man natürlich auch mittels Gymnastik, Geh- und anderer Übungen, Massage und all der weiteren Maßnahmen, wie sie allgemein in der Neurologie üblich sind, einen günstigen Einfluß auf die gestörte Motilität zu gewinnen. Da sich die körperliche Ruhe ja schon immer als unbedingt wichtig und heilungsfördernd bei der multiplen Sklerose erwiesen hatte, wurde auch hier in jedem Falle auf strenge Einhaltung der Liegekur geachtet. Alle die genannten Unterstützungsmaßnahmen behielt man bei, als mit der Cortison-Therapie begonnen wurde.

Als ersten Patienten wählte man einen vierzigjährigen Mann, der drei Wochen vor der stationären Aufnahme akut an multipler Sklerose erkrankte (siehe Fall 1, S.12). Betrachtet man den Krankheitsverlauf während des stationären Aufenthalts so fällt einem auf, daß der Patient erst kurz nach Beginn der Prednison-Medikation eine erste Besserung äußert. Davor hat sich an seinem Zustand trotz unterstützender Maßnahme nichts geändert. Es scheint also, als bestehe eine zeitliche Übereinstimmung zwischen der Therapie und dem Beginn der Besserung.

Fall 1

Ewald B. 40 Jahre alt.
Bisherige Krankheitsdauer: 3 Wochen. Erster Schub.
Pat. klagte über Gangstörungen mit Unsicherheit in beiden Beinen, Parästhesien der Beine und der rechten Hand sowie über eine zeitweilige Urininkontinenz.

Neurol. Aufnahmebefund: Rechtsbetonte Tetraspastik, hyperpathische Zone am Rumpf, ausgeprägte Ataxie der Beine, Schwankneigung beim Rombergschen Versuch, deutlicher Intentionstremor. Der Gang war breitbeinig, steif und schwankend.

Therapie: Einen Monat nach der Klinikaufnahme, nachdem inzwischen die Diagnose gesichert wurde, begann man damit, dem Pat. während 12 Tagen Prednison per os zu verabreichen. In den ersten 4 Tagen erhielt er jeweils 25 mg/die Prednison (Decortin) und weiterhin in langsam absteigender Dosierung bis 2 mg/die.

Verlauf: Im Verlauf der Prednison-Medikation gab der Pat. bereits 3 Tage nach der ersten Einnahme eine Besserung besonders der koordinativen Leistungen an. Allerdings konnte diese Besserung objektiv nicht bestätigt werden. 2 Tage nach Absetzung von Prednison stieg die Temperatur des Pat. vorübergehend bis auf 39^{o} an. 13 Tage nach Absetzung wurde einwandfrei eine Besserung der Spastik und der Ataxie an den unteren Extremitäten registriert. Dauer des Klinikaufenthaltes: 2 Monate.

Entlassungsbefund: Insgesamt wurde eine Besserung der Koordinationsstörungen sowie der Sensibilitätsstörungen erreicht, so daß der Pat. wieder besser gehen konnte. Jedoch war immer noch eine Tetraspastik vorhanden.

Fall 2

Anton B. 41 Jahre alt.
Bisherige Krankheitsdauer: 13 Monate.
Der Pat. klagte über eine zunehmend sich verstärkende Schlaffheit und Schwäche im linken Bein.

Neurol. Aufnahmebefund: Beiderseitige temporale Abblassung. Tetraspastik. Pathologische Reflexe nach Babinski und Trömner, Knipsreflexe beiderseits positiv. Ataktische Störungen der Beine. Geringer Intentionstremor. Abschwächung der Vibrationsempfindung am rechten Unterschenkel.

Therapie: 34 Tage nach der Aufnahme, nachdem inzwischen keine Änderung zu beobachten war, wurde mit der Corticosteroid-Therapie begonnen. Der Pat. erhielt 18 Tage lang Prednison (Decortin). Von 40 mg/die angefangen bis 15 mg/die gleichmässig absteigend. Insgesamt 495 mg Prednison.

Verlauf: Bereits am zweiten Tage nach Therapiebeginn konnte eine subjektive und objektive Besserung festgestellt werden. Es fanden sich keine ataktischen Störungen mehr.
Dauer des Klinikaufenthaltes: 2 Monate.

Entlassungsbefund: Immer noch eine Tetraspastik objektivierbar, aber geringeren Ausmaßes. Die koordinativen Störungen hatten sich deutlich zurückgebildet, die Gangstörungen waren subjektiv etwas gebessert.

Fall 3

Johann R. 27 Jahre alt.
Bisherige Krankheitsdauer: über 4 Jahre. Jetzt vierter Schub. Frühere Schübe gingen vor allem mit Parästhesien und Gangstörungen einher (spastisch-ataktisches Syndrom). Jeder Schub war gegenüber dem vorigen schlimmer.

Neurol. Aufnahmebefund: Augen: temporale Abblassung, beiderseits Nystagmus, Konvergenzschwäche links. Tetraspastik mit positiven Reflexen nach Babinski und Rossolimo. Verschiedene Sensibilitätsausfälle. Koordinationsstörungen der Beine. Spastisch-ataktischer Gang. Pat. konnte ohne Hilfe kaum gehen.

Therapie: 18 Tage lang Prednison (Decortin). Beginnend mit 40 mg/die und langsam absteigend bis 15 mg/die. Insgesamt 495 mg.

Verlauf: Nachdem sich nach üblicher Therapie keine Änderung des Zustandes zeigte, wurde 40 Tage nach der Aufnahme mit Corticosteroiden begonnen. Bereits am 4. Tag nach der ersten Prednisongabe registrierte man eine subjektive Besserung: Euphorie und Appetitzunahme. Objektiv noch keine Besserung. Jedoch nach und nach besserte sich die ataktische Gehleistung.
Dauer des Klinikaufenthaltes: Etwas über 2 Monate.

Entlassungsbefund: Besserung der Ataxie. Tetraspastik unverändert.

Jedenfalls aber war der erste Versuch mit einem Nebennierenrinden-Hormon nicht ungünstig ausgefallen und man konnte sich bald weiteren Erprobungen dieses Mittels zuwenden.

Zu diesem Zwecke erwählte man sich diesmal einen Patienten, dessen Krankheit bisher eine chronisch-progrediente Verschlechterung erfahren hatte (Fall 2, S. 13). Unter Berücksichtigung des Verlaufs, ist doch selbst der geringe Erfolg ganz beachtlich. Wiederum scheint ein Zusammenhang zwischen Therapie- und Besserungsbeginn zu bestehen. Außerdem wurde keine zwischenzeitliche Verschlechterung oder ungünstige Nebenwirkung festgestellt.

Zeigte sich bei diesen ersten beiden Patienten ein eindeutiger Therapieerfolg? Man kann es nicht behaupten, wenn man die Eigentümlichkeit der multiplen Sklerose bedenkt, spontan zu remittieren. Aber man kann immerhin eine günstige Beeinflussung durch das Prednison vermuten. Nicht nur durch die günstigen Mitteilungen in der Literatur, sondern auch durch diese eigenen Beobachtungen entstand die Berechtigung zu weiteren Versuchen. Noch wurde nicht jeder aufgenommene Polysklerose-Patient mit Corticosteroiden behandelt. Jedoch bei jedem nächsten Therapieversuch bestätigten sich die anfangs gemachten Erfahrungen (Fall 3, S. 14).

Es kann nicht Fall für Fall beschrieben werden, Man beachte nur ein ganz bestimmtes Charakteristikum, das, wie auch beim dritten Fall, bei den meisten anfänglichen Therapieversuchen beobachtet wurde: den zeitlichen Zusammenhang zwischen Therapiebeginn und einer erstmalig sich zeigenden Besserung. Allein aus der Tatsache der Besserung können aber bis jetzt noch keinerlei Schlüsse gezogen werden. Jedoch muß es beeindrucken, wenn auf einmal, nur wenige Tage nach erster Applikation, nachdem eine übliche Therapie keine Änderung des Zustandes herbeizuführen vermochte, eine, wenn meist auch nur subjektive Besserung geäußert wurde. In dieser Hinsicht glichen auch die nächsten drei Fälle den oben beschriebenen.

Faßt man die Entlassungsbefunde der ersten sechs Fälle ins Auge, so zeigt sich bei keinem eine vollkommene Heilung. Bei den ersten drei konnten aber immerhin Besserungen verschiedenen Ausmaßes erreicht werden. Von den nächsten drei zeigten sich zwei noch deutlicher gebessert und nur bei einem trat praktisch keine Zustandsänderung ein. Konnte man bis jetzt über eine positive Wirkung noch nichts sicheres aussagen, so wurden zumindest keine Nebenwirkungen nachteiliger Art beobachtet, wenn man von einer einmaligen kurzdauernden Temperaturerhöhung und einer einmal beobachteten euphorischen Stimmungslage absieht. Die Euphorie, die bei einem dieser sechs ersten Patienten in den ersten vier Tagen der Prednison-Therapie ganz auffällig in Erscheinung trat, soll eine besonders bei der multiplen Sklerose erwünschte Nebenwirkung der Glucocorticoide sein (Pette und Bauer, Thiele).

Die Problematik, wie sie schon im vorigen Kapitel deutlich wurde, zeigt sich auch hier. Man beobachtet einerseits eine günstige Wirkung. Ob es sich andererseits um einen wirklichen Heileffekt handelt, kann bis jetzt noch nicht gesagt werden. Bedenkt man aber, daß bisher noch kein Heilmittel die multiple Sklerose zu beeinflussen vermochte, so mußte man einfach nach dieser neuen Möglichkeit greifen, zumindest in der wohl begründeten Hoffnung auf Erfolg. So wurde also seit Ende 1957 bei jedem M.S.-Patienten eine Kur mit Corticosteroiden durchgeführt.

Die Krankenblätter dieser Patienten, die von 1957 bis Ende 1961 in genannter Weise behandelt wurden, lieferten das Ausgangsmaterial der folgenden Untersuchungen. Es soll nun das in Frage kommende Krankengut eingehend charakterisiert und dann die Form der Therapie geschildert werden.

Insgesamt handelt es sich um hundert Polysklerose-Patienten. Aus ihrem Krankheitsverlauf standen in den allermeisten Fällen nur die objektiv beobachtete Aufenthaltszeit in der Klinik zur Verfügung. Nur in wenigen Fällen lagen frühere Untersuchungsergebnisse, sei es durch die Poliklinik oder durch frühere Aufnahmen, vor. Auch Nachuntersuchungen wurden nur vereinzelt vorgenommen. Das liegt am weiten Einzugsgebiet

der Klinik. Die Patienten wurden von ihrem Hausarzt eingewiesen und gelangten nachher wieder in seine Obhut zurück. Daher beschränken sich die Untersuchungen grundsätzlich auf die Dauer des stationären Aufenthaltes. Als wichtigste Kriterien gelten demnach der von der Norm abweichende neurologische Aufnahmebefund und der eventuell gebesserte Entlassungsbefund. Wenn in der Folge von Besserung gesprochen wird, so handelt es sich um die positive Veränderung des Entlassungs- gegenüber dem Aufnahmebefund. Es bleibt dabei zunächst offen, ob es sich um eine Besserung als Therapieerfolg oder infolge Spontanremission handelt.

Nun soll das gesamte Krankengut, nach sechs verschiedenen Gesichtspunkten gegliedert, vorgestellt werden:

1. Geschlecht

Die 100 Polysklerose-Fälle setzen sich aus 31 Männern und 69 Frauen zusammen. Im gesamten neueren Schrifttum über die multiple Sklerose wird betont, daß beiderlei Geschlecht von der Krankheit gleichermaßen befallen wird. Später wird sich noch zeigen, ob irgendwelche Unterschiede in der Remissionsquote bestehen.

2. Alter bei Beginn der Erkrankung

Die multiple Sklerose soll bevorzugt zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr in Erscheinung treten. Nach den Untersuchungen von Birkmayer und Langner beeinflußt das Ersterkrankungsalter den weiteren Verlauf: bei Befall in der Jugend neigt die multiple Sklerose mehr zu schubartigen, bei Befall im Alter mehr zu chronisch-progredientem Verlauf. D.h., bei jugendlichem Befall ist eher eine Remission zu erwarten. Aus diesen Gründen erscheint es notwendig, beim vorliegenden Patientenmaterial eine Einteilung nach dem Ersterkrankungsalter vorzunehmen. In der folgenden Tabelle ist diese Aufgliederung angegeben. Bei genau 100 Patienten genügen die absoluten Zahlen.

Tab. 1: Alter bei Krankheitsbeginn

bis zum 24. Lebensjahr	27 Fälle
vom 25. bis 34. Lebensjahr	33 Fälle
vom 35. bis 44. Lebensjahr	27 Fälle
über 44 Jahre alt	13 Fälle

3. Krankheitsdauer bei Therapiebeginn

Von besonderer Wichtigkeit ist eine Einteilung, die sich auf die Krankheitsdauer vor dem Behandlungsbeginn bezieht. Es wird beobachtet, daß die Remissionsbereitschaft umso größer ist, je kürzer die Dauer der Krankheit. Birkmayer und Langner nehmen an, daß erst nach Erschöpfung der mesenchymalen Abwehrbereitschaft die Krankheit unaufhaltsam fortschreite. Die Aufteilung des Materials nach Krankheitsdauer kann man dann nach Schuppien so vornehmen, wie das in der nächsten Tabelle zu sehen ist.

Tab. 2: Krankheitsdauer bei Therapiebeginn

Krankheitsdauer bis zu einem vollen Jahr	34 Fälle
Krankheitsdauer über 1 Jahr bis zu 2 vollen Jahren	15 Fälle
Krankheitsdauer über 2 Jahre bis zu 4 vollen Jahren	20 Fälle
Krankheitsdauer über 4 volle Jahre	31 Fälle

Die Patienten mit der kürzesten Krankheitsdauer sind am stärksten vertreten. Hier müßte eine Cortisonwirkung am ehesten zu erwarten sein, da sie nach Birkmayer und Langner eine im mesenchymalen Bereich ablaufende pharmakodynamische Reaktion sei.

4. Krankheitsverlauf

Als nächstes ist selbstverständlich der Krankheitsverlauf zu berücksichtigen. Der Verlauf ist wahrlich das unberechenbarste dieser vielseitigen neurologischen Erkrankung. So gilt gerade die Flüchtigkeit der Symptome als typisches und diagnostisch verwertbares Zeichen. Die Mehrzahl der Polysklerose-Erkrankungen verläuft in einzelnen Schüben. Daneben gibt es aber auch die allmählich fortschreitende Form. In der Literatur findet man letztere Form als chronisch-progredient und chronisch-remittierend bezeichnet. Es soll damit eine feinere Unterscheidung der chronischen Form getroffen werden. Hier wird sich jedoch darauf beschränkt, der schubweisen eine chronisch-progrediente Form gegenüberzustellen.

Tab. 3: Verlauf

chronisch-progredient	22 Fälle	= 100
schubweise	78 Fälle	
1. Schub	24 Fälle	
2. Schub	24 Fälle	
3. Schub	16 Fälle	= 78
4. Schub und darüber	14 Fälle	

Wie zu erwarten war, ist die schubförmig verlaufende Form in großer Mehrzahl vertreten und darunter wiederum der erste und zweite Schub mit stärkerem Anteil. Das wird sich auf die Problematik der Beurteilung nicht gerade günstig auswirken, da der erste Schub leichter zu Remessionen neigt (und bei ihm die besten Cortisonerfolge gesehen werden).

5. Einteilung nach Schweregraden

Stützten sich die bisherigen Einteilungen des gesamten Polysklerosekrankengutes auf klar erfaßbare Zahlenwerte, so soll nun eine Einteilung versucht werden, die eine weit weniger klare Grundlage hat. Hat man einen einzelnen Kranken vor sich, so schätzt man sofort irgendwie die Schwere des Krankheitsbildes ab, um daraus eventuell prognostische Schlüsse zie-

hen zu können. Eine Vielzahl von Symptomen kann vorhanden sein, deswegen muß aber der Krankheitsgrad kein schwerer sein. Der Schweregrad gehört also einfach zum Krankheitsbild dazu. Gerade wenn man bei der multiplen Sklerose viele Befunde nebeneinander betrachtet, so fällt einem zuerst die Eintönigkeit, mit der viele Symptome immer wiederkehren, auf. Trotzdem müssen von Fall zu Fall die mannigfaltigsten Unterschiede bestehen. Diese Unterschiede in die Charakterisierung aufzunehmen, scheint notwendig zu sein. Doch, nach welchen Gesichtspunkten soll man eine solche Einteilung nach Schweregraden vornehmen? Es muß ja irgendwie vermieden werden, daß sie allzu individuell ausfällt, d.h. es muß in den Akten für die Beurteilung, nach der man den Einzelfall einordnet, ein eindeutiger Gesichtspunkt zu finden sein. Ein solcher Gesichtspunkt wäre die mehr oder weniger gestörte Gangfunktion. Auch Evers unterteilt sein Krankengut nach der Schwere des gestörten Gangs. Sein Schema soll in ähnlicher Form übernommen werden.

Eine Einteilung nach Schweregraden, deren Kriterium die Gangfunktion ist, kann nach drei Gruppen erfolgen. Gruppe 1, die leichten Fälle, umfaßt alle jene Patienten, die noch keine objektiv sicher faßbare Gangstörung erkennen lassen; also weder eine Parese noch eine Ataxie. Gruppe 2, die mittelschweren Fälle, umfaßt diejenigen Patienten, bei denen die Gangstörung deutlich zutage tritt, d.h. der normale Gang mehr oder minder beeinträchtigt ist. Gruppe 3 schließlich umfaßt alle schweren Fälle mit schwersten Gangstörungen bis zur totalen Abasie. Die Patienten sind bestenfalls in der Lage, mit fremder Unterstützung zu gehen. Die nächst Tabelle zeigt die Aufteilung nach den genannten Gesichtspunkten.

Tab. 4: Schweregrade

leicht	26 Fälle
mittelschwer	54 Fälle
schwer	20 Fälle

Die größte Gruppe, die mittelschwere, ist zugleich die problematischste, denn sie zeigt in sich sicherlich die größten Unterschiede. Jedoch muß man sich eben darüber im klaren sein, daß es nur eine große Abstraktion ist.

6. Symptome bei der Klinikaufnahme

Zum Schluß sei noch angegeben, wie oft die einzelnen Symptome bei den hundert Polysklerose-Kranken vertreten waren. Es werden selbstverständlich, der besseren Übersicht wegen, nur Symptomkomplexe berücksichtigt.

Tab. 5: Symptome

Sehstörungen	bei 39 Fällen
andere Hirnnervenstörungen	bei 19 Fällen
Sensibilitätsstörungen	bei 32 Fällen
Blasen-Mastdarmstörungen	bei 9 Fällen
spastische Paresen	bei 85 Fällen
Koordinationsstörungen	bei 84 Fällen

Unter Sehstörungen sind sowohl Augenmuskelparesen als auch die Neuritis nervi optici zu verstehen. Die Hirnnervenstörungen enthalten fast nur Facialisparesen ausschließlich Nystagmus. Andere Hirnnervenstörungen waren die Ausnahme. Unter den Sensibilitätsstörungen wurden nur die objektivierbaren, also keine Parästhesien erfaßt. Der Begriff der spastischen Parese reicht vom spastischen Syndrom (Reflexsteigerung, pathologische Reflexe, Kloni) bis zur vollständigen Lähmung. Die Koordinationsstörungen reichen vom leichten Intentionstremor bis zur schweren ataktischen Gangstörung. Die Bauchhautreflexe und der Nystagmus als diagnostisch wichtige Symptome wurden weggelassen, da sie fast ausnahmslos vorhanden waren, den Patienten aber nicht so viel Beschwerden machten. --- Es zeigt sich hier nochmals ganz deutlich, besonders wenn man die Anzahl der spastischen Paresen und die ataktischen Störungen betrachtet, wie wichtig eine Einteilung in Schweregrade ist.

7. Therapie

Wie schon erwähnt wurde, sind heute die Ausgangsprodukte Cortison und Hydrocortison gegenüber ihren Derivaten in der Anwendung ganz in den Hintergrund getreten. Bei dem vorliegenden Krankengut wurde mit Prednison, Prednisolon und Dexamethason behandelt. Es sei hier gleich angegeben, wie oft die einzelnen Präparate zur Anwendung kamen.

Prednison (Decortin) .....: bei 49 Pat.
Prednisolon (Decortin-H, Solu-Decortin-H) .: bei 18 Pat.
Dexamethason (Fortecortin) .....: bei 33 Pat.

Der Vorteil dieser Derivate gegenüber Cortison und Hydrocortison liegt in ihrer größeren Wirksamkeit bei gleichzeitig verminderten Nebenwirkungen.

Bei Prednison und Prednisolon ist die antiphlogistische Wirkung beim Menschen etwa drei- bis fünfmal stärker als bei Hydrocortison, bei gleichbleibender Wirkung auf den Elektrolythaushalt. Natrium wird nicht retiniert. Die Kaliumausscheidung erhöht sich nur anfänglich, um sich dann wieder zu normalisieren. Erst ab Dosen von 60 mg/die wird eine verstärkte Calciumausscheidung als Zeichen des Knochenabbaus deutlich. Eiweiß- und Kohlehydratstoffwechsel werden parallel zum Zuwachs an antiphlogistischer Wirksamkeit mehrfach stärker als von den Ausgangsprodukten beeinflußt. Bereits 50 mg/die machen die Eiweißbilanz negativ (Hultsch).

Dem Dexamethason werden 5 - 10 mal stärkere antiphlogistische Eigenschaften gegenüber Prednisolon zugesprochen. Die Natriumausscheidung nimmt ab 10 mg deutlich zu. Auch die Calciumausscheidung ist gesteigert und die Phosphorbilanz wird negativ (Hultsch).

Beim vorliegenden Krankengut war die höchste Tagesdosis, die jeweils verabreicht wurde, bei Prednison und Prednisolon daher nie höher als 40 mg und bei Dexamethason nie höher als 6 mg. Eine Ausnahme bilden wenige Fälle, bei denen in den letzten Monaten des Jahres 1961 mit eintägigen Stößen von 100 mg Solu-Decortin-H (Prednisolon) die Cortison-Kur eingeleitet wurde. Grundsätzlich wurde aber in den ersten 3, 4 oder

5 Tagen mit 40 mg/die Prednison oder Prednisolon (entsprechend 6 mg/die Dexamethason) begonnen, um in langsam absteigender Dosierung eine Erhaltungsdosis von 15 mg Prednison (oder 1,5 - 2,25 mg Dexamethason) zu erreichen. Appliziert wurde fast ausschließlich oral (wenige Ausnahmen: Solu-Decortin-H parenteral, in den ersten vier Tagen von 100 mg absteigend).

Um sich ein genaueres Bild einer solchen Kur machen zu können, wird in untenstehender Tabelle ein typisches Beispiel einer Prednison-(Decortin)-Kur wiedergegeben. Die Gesamtdauer war 18 Tage und die Gesamtmenge 495 mg. Immer drei Tage lang wurde die gleiche Menge gegeben.

Tab. 6

Tage	mg/die	
3	40	= 120 mg
3	35	= 105 mg
3	30	= 90 mg
3	25	= 75 mg
3	20	= 60 mg
3	15	= 45 mg
18		= 495 mg

Gemäß diesem Beispiel wurde das Prinzip der absteigenden Dosierung immer beibehalten. Das Schema für die Cortison-Kur ist also bei jedem Fall das gleiche. Unterschiede finden sich nur in der Applikationsdauer der niedrigsten Erhaltungsdosis (bei Prednison 15 mg/die). Bei manchen Patienten wurde diese Dosis noch über Wochen gegeben. Manchmal wurde an die erste Kur noch eine zweite angeschlossen. Dadurch ergeben sich natürlich Unterschiede in der jeweiligen Gesamtmenge und in der Anzahl der Behandlungstage. Nicht ausgeschlossen wäre es ja, daß ein möglicher Therapieerfolg in Abhängigkeit von der Gesamtmenge oder Applikationsdauer steht. Die Tabellen 7 und 8 (S. 24) zeigen, wo in Menge und Dauer die Schwerpunkte liegen.

Dexamethason übertrifft ja bei weitem die Wirksamkeit des Prednisons, kann deswegen auch in kleinerer Menge eingenommen werden. Um jedoch einheitliche Zahlen und einen besseren Überblick zu bekommen, wurde die Dexamethason-Menge jeweils in die entsprechende Prednison-Menge umgerechnet (nach einer Äquivalenztabelle der Herstellerfirma).

Die Liquorwerte konnten im Spiel der Zahlen nicht mitverwertet werden. Der bei der multiplen Sklerose recht schwerwiegende Eingriff einer Lumbalpunktion wurde während des stationären Aufenthalts höchstens einmal und dann nur zu diagnostischen Zwecken durchgeführt.

Tab. 7: Anzahl Tage der Verabreichung

bis 20 Tage	bei 49 Pat.
21 bis 30 Tage	bei 22 Pat.
31 bis 40 Tage	bei 10 Pat.
über 40 Tage	bei 19 Pat.

Tab. 8: Menge in mg (bezogen auf Prednison)

bis 350 mg	bei 6 Pat.
350 bis 490 mg	bei 14 Pat.
490 bis 600 mg	bei 42 Pat.
600 bis 800 mg	bei 14 Pat.
über 800 mg	bei 24 Pat.

V. Vergleich der Cortisonfälle mit anderen Fällen

Grundsätzlich ist bei der multiplen Sklerose die Beweisführung, ob ein Heilmittel wirksam ist oder nicht, durch die ihr innewohnende Tendenz zur Spontanbesserung vielleicht schwieriger als bei jeder anderen Krankheit. Beurteilungsmöglichkeiten, die ein anderes Leiden gewähren mag, scheiden bei diesem individuellen und oft unberechenbar remittierenden Krankheitsverlauf von vornherein aus. So stellt sich, neben der Suche nach wirksamen Heilmitteln, auch noch das Problem ihrer Erfolgsbeurteilung. In Anbetracht dieser Schwierigkeiten schien es sinnvoll, die Behandlungserfolge bei der Corticosteroid-Therapie nur vergleichsweise zu bewerten. An Vergleichsmöglichkeiten standen, neben dem im Schrifttum angegebenen Prozentsatz von Spontanremissionen, frühere Fälle derselben Klinik, die noch nicht mit NNR-Hormonen behandelt wurden, zur Verfügung. Man kann also durch Vergleich mit früheren Therapieformen zu der Aussage kommen, ob die Cortison-Therapie tatsächlich in der Lage ist, eine höhere Zahl von klinischen und subjektiven Besserungen zu erwirken oder nicht. Dadurch soll die nach Welte wesentlichste Fehlerquelle, nämlich die Unterschätzung der Spontanremissionsquote und die fälschliche Gleichsetzung des Begriffs Remission mit dem täglich möglichen Wechsel der Symptomatologie, vermieden werden.

"Alle Autoren sind sich darüber einig, daß man bei der Bewertung der Therapie von der Häufigkeit der spontanen Remissionen ausgehen müßte. Diese Forderung ist sowohl von Putnam als auch von Schaltenbrand (1943) und R. Brickner (1936) wiederholt erhoben worden" (Abb und Schaltenbrand).

Da sich alle früheren Therapieformen als wirkungslos erwiesen haben, kann man die damit erzielten Besserungen als Spontanremissionen auffassen und ihre Anzahl als Vergleichswerte benutzen. Dabei ist von Wichtigkeit, daß das Vergleichsmaterial der gleichen Klinik entstammt und die gymnastischen und medikamentösen Unterstützungsmaßnahmen gleichgeartet sind, denn diese sind ohne Zweifel remissionsfördernd.

Die Polysklerose-Fälle, die zu Vergleichszwecken dienten, wurden den Jahrgängen 1957, 1956 und 1955 entnommen. D.h., alle zu dieser Zeit an der Tübinger Nervenklinik zur stationären Behandlungsaufnahme gekommenen Fälle, die nicht mit Cortisonen behandelt wurden, finden hier Berücksichtigung.

Es scheint aber notwendig, an diesem Vergleichskrankengut dieselben Einteilungen wie im letzten Kapitel am Cortison-Krankengut vorzunehmen, damit man sicher sein kann, daß sich das klinische Bild im Querschnitt nicht allzu sehr unterscheidet. Denn es leuchtet ein, daß bei verschiedener Lagerung der Schwerpunkte eventuell eine andere Remissionshäufigkeit zu erwarten ist. Im Folgenden soll eine Gegenüberstellung der beiden Materialien nach den gleichen Einteilungskriterien in Tabellenform versucht werden. Bei der vergleichenden Betrachtung von jeweils zwei Zahlen, läßt sich beurteilen, ob sich das Vergleichsmaterial durch nur geringe Unterscheidungen als brauchbar erweist.

Es handelt sich um 60 Polysklerose-Fälle, deren Zahl sich aus 24 Männern und 36 Frauen zusammensetzt. Die Vergleichszahlen wurden umgerechnet, so daß es sich hier nur um Prozentzahlen handelt (siehe die Tabellen 9 - 13).

Aus dem Zahlenvergleich ergibt sich ganz deutlich, daß sich das klinische Bild beider Materialien nicht groß unterscheidet. Die stationäre Aufenthaltsdauer war bei den Cortison-Fällen durchschnittlich 52 Tage und bei den Vergleichsfällen 55 Tage.

Hiermit dürfte erwiesen sein, daß das Vergleichsmaterial brauchbar ist. In den weiteren Ausführungen soll es seinem eigentlichen Zweck bei den vergleichenden Untersuchungen der Besserungsquoten zugeführt werden.

Tab. 9: Alter bei Krankheitsbeginn

	Cortison-Fälle in %	Vergleichsfälle in %
bis zum 24. Lebensjahr	27	25
vom 25. bis 34. Jahr	33	38
vom 35. bis 44. Jahr	27	22
über 44 Jahre	13	15

Tab. 10: Krankheitsdauer bei Klinikaufnahme

	Cortison-Fälle in %	Vergleichsfälle in %
bis zu 1 Jahr	34	25
von 1 bis 2 Jahren	15	15
von 2 bis 4 Jahren	20	25
über 4 Jahre	31	35

Tab. 11: Krankheitsverlauf

	Cortison-Fälle in %	Vergleichsfälle in %
chronisch-progredient	22	23
schubweise	781	77

Tab. 12: Schweregrade

	Cortison-Fälle in %	Vergleichsfälle in %
leicht	26	30
mittelschwer	54	47
schwer	20	23

Tab. 13: Symptome bei der Klinikaufnahme

	Cortison-Fälle in %	Vergleichsfälle in %
Sehstörungen	39	40
andere Hirnnervenstörungen	19	13
Sensibilitätsstörungen	32	30
Blasen-Mastdarmstörungen	9	12
spastische Paresen	85	83
Koordinationsstörungen	84	90

VI. Untersuchungsergebnisse

An früherer Stelle wurde bereits erwähnt, daß sich bei der multiplen Sklerose ein Therapieerfolg nur vergleichsweise feststellen läßt. Eine Besserung kann nur dann als therapiebedingt angesehen werden, wenn sich nachweisen läßt, daß die Zahl der gebesserten Fälle bei weitem die Remissionsquote übersteigt. Die Remissionsquote wurde in der vorliegenden Arbeit aus den Vergleichsfällen ermittelt. Jedes einzelne Ergebnis, das aus dem mit Corticosteroiden behandelten Krankengut zur Darstellung kommt, hat nur einen Aussagewert im Verhältnis zum Vergleichsmaterial.

Sämtliche Ergebnisse haben die gegenüber dem Aufnahmebefund mehr oder weniger veränderten Entlassungsbefunde als Grundlage. Es sollen jetzt in Form von Zahlen die Ergebnisse bei den Cortison-Fällen und bei den Vergleichsfällen, nach verschiedenen Gesichtspunkten aufgegliedert, einander gegenübergestellt werden. Dadurch kann man mit einem Blick feststellen, bei welchem Krankengut eine höhere Zahl von Besserungen zu finden ist.

Beide Materialien wurden in vier Kategorien eingeteilt:

deutlich gebesserte Fälle,
schwach gebesserte Fälle,
Fälle mit unverändertem
und solche mit verschlechtertem Entlassungsbefund.

Jede Kategorie wird durch ein Beispiel aus dem Cortison-Krankengut erläutert (siehe die vier Beispiele auf den folgenden Seiten 29 - 32).

Fall 4

Beispiel für die deutlich gebesserten Fälle.

Erika W. 31 Jahre alt.
Bisherige Krankheitsdauer: 6 Wochen. Erster Schub.
Pat. klagte über Parästhesien und Schwäche in beiden Beinen.

Neurol. Aufnahmebefund: Tetraspastik mit positiven Pyramidenzeichen und Parese des linken Beines. Spastisch-ataktischer Gang.

Therapie: 2 Prednison-Kuren.

Dauer des Klinikaufenthaltes: 2 Monate.

Entlassungsbefund: Deutliche subjektive und objektive Besserung. Noch geringe rechtsbetonte Paraspastik der Beine mit positiven Pyramidenzeichen. Spastisch-ataktischer Gang ausreichend gebessert.

Fall 5

Beispiel für die schwach gebesserten Fälle.

Emilie M. 45 Jahre alt.
Bisherige Krankheitsdauer: Vor 1 1/2 Jahren retrobulbäre Neuritis. Jetzt zweiter Schub.
Pat. klagte über Sehverschlechterung, Kopfschmerzen, Schwäche im rechten Bein.

Neurol. Aufnahmebefund: Fehlende BHR. Gesteigerte Beinreflexe mit positiven Pyramidenzeichen. Koordinationsstörungen der Beine. Geringer Intentionstremor. Hypästhesie am linken Bein. Spastisch-ataktischer Gang.

Therapie: 1 Prednison-Kur

Dauer des Klinikaufenthaltes: 33 Tage

Entlassungsbefund: Spastisches Syndrom unverändert. Geringe Besserung der Ataxie. Kopfschmerzen seltener.

Fall 6

Beispiel für die Fälle mit unverändertem Entlassungsbefund.

Hilde G. 25 Jahre alt.
Bisherige Krankheitsdauer: Knapp 1 Jahr. Erster Schub.
Pat. klagte über Gangstörungen

Neurol. Aufnahmebefund: Spastische Tetraparese mit positiven Pyramidenzeichen. Koordinationsstörungen. Sensibilitätsstörungen. Spastischer Gang.

Therapie: 2 Prednison-Kuren

Dauer des Klinikaufenthaltes: Knapp 2 Monate

Entlassungsbefund: Neurologischer Befund unverändert. Leichte subjektive Besserung.

Fall 7

Beispiel für die Fälle mit verschlechtertem Entlassungsbefund.

Hedwig K. 33 Jahre alt.
Bisherige Krankheitsdauer: 12 Tage. Erster Schub.
Pat. klagte über zunehmende Schwäche im rechten Fuß.

Neurol. Aufnahmebefund: Anisokorie. Schwäche des M. rectus oculi int. links. Abweichung der Zunge nach links. Spastische Parese und Ataxie der Beine. BHR kaum auslösbar. Spastisch-ataktischer Gang.

Therapie: 2 Dexamethason-Kuren

Dauer des Klinikaufenthaltes: 39 Tage

Entlassungsbefund: Zustand unverändert. Hinzugekommen während der Behandlung: Intentionstremor und Nystagmus.

Eine prozentuale Aufteilung der Cortison- sowie der Vergleichsfälle in die beschriebenen vier Kategorien ergibt zusammenfassend Tabelle 14 (S. 34).

Tabelle 15 (S. 34) zeigt eine Aufgliederung der Besserungen bezogen auf die einzelnen Symptome. Die Prozentzahlen wurden errechnet aus der Summe der bei der Aufnahme vorhandenen und der unter Behandlung gebesserten bzw. geheilten Symptome.

Von besonderem Interesse sind ja die deutlich gebesserten Fälle (Tab. 14, erste Zeile). Sie sollen daher noch weiter untersucht und in Beziehung gesetzt werden zu den einzelnen Kriterien, wie sie früher schon beschrieben wurden (Geschlecht, Alter bei Krankheitsbeginn, Krankheitsdauer bei Klinikaufnahme, Krankheitsverlauf, Schweregrad). Es wurde aus der jeweils vorhandenen Patientenzahl die deutlich gebesserten Fälle herausgesucht und des besseren Überblicks wegen in Prozentzahlen umgerechnet (Tab. 16-20, S. 34, 35, 36).

Um die Untersuchungen zu vervollständigen, wurde nachgeprüft, ob sich unter den drei angewandten Cortison-Derivaten Unterschiede in der Beeinflussung des Krankheitsbildes ergaben. Auch eine eventuelle Abhängigkeit von der Verabreichungsdauer und der Gesamtmenge der Corticosteroide wurde untersucht. Bei Betrachtung der Tabellen 21 - 23 (S. 36, 37) kann man sich darüber orientieren.

Tab. 14: Objektiver neurologischer Entlassungsbefund

	Cortison-Fälle in %	Vergleichsfälle in %
deutlich gebessert	46	55
schwach gebessert	23	18
unverändert	28	22
verschlechtert	3	5

Tab. 15: Gebesserte Symptome

	Cortison-Fälle in %	Vergleichsfälle in %
Sehstörungen	46	46
andere Hirnnervenstörungen	26	50
Sensibilitätsstörungen	41	50
Blasen-Mastdarmstörungen	78	71
spastische Paresen	42	56
Koordinationsstörungen	56	57

Tab. 16: Geschlecht - Besserung

	Cortison-Fälle in %	Vergleichsfälle in %
Männer	35	42
Frauen	51	64

Tab. 23: Corticosteroide - Menge der Verabreichung

	gebessert deutlich in %	gebessert schwach in %	keine Besserung in %
bis 350 mg	50	33	17
350 - 490 mg	43	14	43
490 - 600 mg	45	26	29
600 - 800 mg	50	21	29
über 800 mg	46	21	33

In den vorangehenden Tabellen wurden die Ergebnisse gebracht, soweit sie sich schematisieren und vergleichen ließen. Bei den besonderen Schwierigkeiten, die die multiple Sklerose bezüglich einer Beurteilung ihrer Therapie bietet, können dafür nicht nur statistisch ermittelte Querschnittswerte ausschlaggebend sein. Die Beobachtung des Arztes am Krankenbett muß außerdem berücksichtigt werden.

1. Am Anfang des IV. Kapitels wurden drei Fälle beschrieben, die eine erste Besserung bereits bei Beginn der Cortison-Kur äußerten. Insgesamt konnte bei vierundzwanzig Patienten ein zeitlicher Zusammenhang zwischen erstmaliger Besserung und Beginn der Cortison-Therapie beobachtet werden. Bei zwölf von diesen vierundzwanzig Fällen war die Besserung klinisch objektivierbar. Die anderen zwölf Patienten gaben eine subjektive Besserung in den ersten Tagen der Behandlung an.

2. In der diesbezüglichen Literatur findet man immer wieder die Tatsache beschrieben, daß nach Absetzen von Cortison manchmal eine Verschlechterung des Zustandsbildes zu beobachten ist. Bei den hier beschriebenen hundert Fällen konnte man dreizehnmal einen deutlichen Vermerk über eine solche Verschlechterung finden. Im Verlauf der Behandlung besserte sich also die Symptomatik, um sich dann direkt im Anschluß an die Kur wieder zu verschlechtern. Bei vier weiteren Fällen,

die ausnahmsweise nachuntersucht wurden, zeigte sich, daß bald nach ihrer Entlassung ein recht erheblicher Rückfall eintrat.

3. Bei Betrachtung der Entlassungsbefunde fiel auf, daß bei den Fällen mit objektiv schwach gebessertem und objektiv unverändertem Entlassungsbefund eine größere Anzahl von Patienten einen subjektiv gut gebesserten Eindruck ihres Zustandes hatten, der in keinem Verhältnis zum tatsächlichen klinischen Befund stand. Von diesen klinisch schwach gebesserten oder in ihrem Krankheitszustand unveränderten Patienten zeigten 51 % der mit Cortison behandelten Kranken eine deutliche subjektive Besserung. Bei den nicht mit Cortison behandelten Fällen waren es nur 29 %.

4. Im Kapitel über die Pharmakologie der Corticosteroide wurde auf die unerwünschten Nebenwirkungen hingewiesen, die eventuell bei einer Cortison-Medikation auftreten können. Bei den hundert hier besprochenen Cortison-Fällen wurden acht unerfreuliche Erscheinungen, die unter der Behandlung auftraten, in einen Zusammenhang mit der Therapie gebracht. Einmal trat ein voll ausgebildetes Cushing-Syndrom auf, das sich nach Absetzen von Cortison wieder zurückbildete. Bei drei Patienten trat bald nach Behandlungsbeginn eine deutliche Euphorie in Erscheinung. Ein Patient kollabierte gegen Ende der Cortison-Kur und klagte noch einige Tage bis zum Absetzen des Medikamentes über ein morgendliches Übelkeitsgefühl. Bei einem weiteren Patienten wurde ein vorübergehender Temperaturanstieg bis 39° registriert; bei einem anderen eine Grippe mit hohem Fieber, starkem Schwitzen und erheblichem Krankheitsgefühl; und schließlich bei einem letzten eine vorübergehende Leukozytose während der Behandlung.

VII. Besprechung der Ergebnisse

Zu einer objektiven Beurteilung der aus dem Cortison-Krankengut statistisch ermittelten Werte stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung: Erstens der Vergleich mit auf gleiche Art gefundenen Werten aus dem Krankengut ohne Cortison-Therapie wie dies bereits geschehen ist. Zweitens sind in der Literatur Werte über die Remissionshäufigkeit angegeben worden, die auch zum Vergleich herangezogen werden können.

Betrachtet man Tabelle 14 (S. 34), so kann man das statistisch eindeutig negative Ergebnis ablesen, daß die Behandlung mit Cortisonen bei der multiplen Sklerose nicht in der Lage war, eine höhere Zahl von objektiven Besserungen zu erwirken. 46 % der mit Corticosteroiden behandelten Patienten zeigten eine deutliche Remission in ihrem Krankheitsverlauf während des stationären Aufenthalts. Diese Zahl liegt aber tiefer als die Remissionszahl von 55 % bei den Vergleichsfällen. Der Unterschied könnte einer normalen Streuungsbreite zur Last gelegt werden. Würden sich beide Materialien in ihrer Patientenzahl genau entsprechen, so hätte man eventuell auch mit einer solchen Streuungsbreite zu rechnen. --- Die schwach gebesserten Fälle wiesen jeweils nur einen geringfügigen Rückgang eines Symptoms auf. Man kann dies nicht als eine echte Remission des Krankheitsgeschehens ansehen.

Vergleicht man nun die Anzahl der gebesserten Symptome in Tabelle 15 (S. 34), so bietet sich die gleiche Tatsache: kein Symptom hat auf die Cortison-Behandlung in höherem Maße angesprochen. Die Werte entsprechen sich weitgehend, die Unterschiede fallen fast immer zugunsten der Vergleichsfälle aus.

Auch alle weiteren Ergebnisse der Tabellen 16 - 20 (S. 34 - 36) sprechen die gleiche eindeutige Sprache und bedürfen keiner Interpretation. Fast überall ein Überwiegen der Vergleichsfälle im positiven Sinne.

Diese stärkere Remissionsbereitschaft des Vergleichsmaterials, wie sie sich in den Zahlen wiederspiegelt, soll nicht zum Anlaß genommen werden, den Cortisonen gar keinen oder einen schädlichen Einfluß auf die multiple Sklerose zuzuschreiben. Sie unterstreicht aber die Tatsache, daß statistisch gesehen und bezüglich des objektiven Befundes von einem eigentlichen Heileffekt nicht gesprochen werden kann. Ein Wirkungsunterschied der einzelnen Cortisonderivate kann daher an Hand der Tabellen 21 - 23 auch nicht gefunden werden.

Erinnert man sich der Eigentümlichkeit der multiplen Sklerose, spontan zu remittieren, so muß jetzt untersucht werden, in welchem Verhältnis die Zahl von 46 % zu der in der Literatur angegebenen Spontanremissionsquote steht.

Welte weist auf eine wesentliche Fehlerquelle bei der Beurteilung einer Therapie hin, nämlich auf die Unterschätzung der Quote der Spontanremissionen. Die Höhe dieser Quote gibt er mit 40 - 45 % an.

Der Brickner sche Koeffizient der Spontanbesserungen lautet 47,5 %.

Nach Abb und Schaltenbrand ist wahrscheinlich bei jedem akuten Schub einer multiplen Sklerose sogar mit einer Remissionshäufigkeit von 50 % zu rechnen, "und daß eine Therapie, welche eine geringere Remissionshäufigkeit zur Folge hat, wahrscheinlich schadet und daß nur solche Therapien, die eine größere Remissionshäufigkeit haben, für den Patienten von Nutzen sind".

46 % deutlich gebesserte Cortison-Fälle entsprechen sehr genau den Spontanremissionszahlen von 40 - 45 %, 47,5 % oder 50 %. Man kommt also wiederum zu dem statistisch negativen Ergebnis, beim vorliegenden Krankengut den Corticosteroiden eine remissionsfördernde Wirkung absprechen zu müssen. Weiterhin muß aufgrund der Literaturzahlen angenommen werden, daß die 55 %ige Remissionshäufigkeit bei dem Vergleichskrankengut ein besonders günstiges Ergebnis ist.

Vergleicht man das jetzt hier vorliegende Ergebnis mit entsprechenden Beispielen aus der Literatur, so stellt man fest, daß die Autoren, die einen besonderen Erfolg der Cortison-Therapie ablehnen, ihre Überzeugung ebenfalls mit statistischen Untersuchungen stützen. Dagegen beruhen Mitteilungen anderer Autoren über günstige Cortisonwirkungen auf ihrer Beobachtung der Heilverläufe.

Ott verglich Cortison-Behandlungserfolge mit anderen therapeutischen Methoden und konnte keinen wesentlichen Unterschied in der Remissionsquote feststellen. Letztere entspricht mit 43 % dem Prozentsatz der Spontanremissionen. Durch statistischen Vergleich kam er also zum selben Ergebnis, wie es in der vorliegenden Arbeit beschrieben wurde. Pette und Bauer können sich von einer über das Maß der Spontanremissionen hinausgehenden Wirkung der Cortisone nicht überzeugen. Schuller und Pluvinage berichten, daß die Corticoide keine statistisch signifikanten Verbesserungen erbringen konnten. Auf statistischem Wege gefundene Ergebnisse bestätigen die Erfahrungen von Hultsch, daß bei der oralen Verabfolgung von Corticosteroiden nichts Grundsätzliches zu erwarten sei.

Andere Autoren, die eine günstige Beeinflussung der multiplen Sklerose durch Cortisone beobachtet haben, betonen, daß es vor allem die akuten und schubweisen sowie oligosymptomatischen Verlaufsformen waren, die auf die Medikation günstig ansprachen. Meistens wurden die ersten Anzeichen einer Besserung schon zu Beginn der Kur beobachtet. Allerdings war die Besserung vielfach nicht anhaltend; bald nach Absetzen des Medikamentes traten Rückfälle ein. "Wenn die eingetretene Besserung auch teils nur gering und teils nur von vorübergehender Dauer war, kann das die Frage, ob Hydrocortison bei der multiplen Sklerose überhaupt wirksam ist, nicht beeinflussen" (Laux). Ploog u.M. sprechen sogar, da sie zum Teil schon am ersten Tag nach Einnehmen von Prednisolon eine Besserung von Symptomen sahen, die bis dahin auf keinerlei Behandlung ansprechen wollten, von einem wirklichen Heileffekt des Mittels.

Die Wirkung bei chronischen Fällen wird weniger günstig beurteilt. Tiefgreifende neurologische Veränderungen wie z.B. cerebellare Störungen, spastische Zehenzeichen, Reflexverhalten, Nystagmus unterlagen gar keiner Beeinflussung (Laux).

Findet man für die negativen Ergebnisse der vorliegenden Untersuchungen eine Bestätigung in gleichgearteten Literaturbeispielen, so erhebt sich die Frage, ob auch die am hier beschriebenen Krankengut beobachteten Cortisonwirkungen gemäß den Literaturbeispielen ähnlich günstig zu beurteilen sind.

Besondere Aufmerksamkeit verdient dabei die Beobachtung, daß sich oftmals bereits zu Beginn der Cortison-Kur die neurologische Symptomatik oder das subjektive Befinden des Patienten besserte. Bei knapp einem Viertel der Patienten ließ sich dies noch nachträglich in den Krankengeschichten feststellen. Vor allem waren es die schubartig und nicht die chronisch verlaufenden Krankheitsbilder, die sich derartig rasch beeinflussen ließen. Besonders bei Patienten, die immer wieder neu aufflackernde Schübe in kurzer Folge in ihrer Anamnese aufwiesen, konnte die Intensität eines Schubes abgeschwächt, jedoch die Dauer des Schubes meist nicht verkürzt werden. Hatte man zu Beginn der Medikation die Schwere der Ausfallserscheinungen etwas mildern können, so unterschied sich der weitere Verlauf nicht mehr vom gewohnten Bild. Teilweise wurden die klinischen Symptome gebessert. Vor allem aber gewann man Einfluß auf Allgemeinstörungen wie Müdigkeit, rasche Erschöpfbarkeit, aktive Beweglichkeit und andere subjektive Beschwerden, die ja zusammengenommen die multiple Sklerose als Allgemeinerkrankung charakterisieren.

Andererseits kann auch in negativem Sinne von einer Wirkung der Corticosteroide gesprochen werden. Denn oftmals erlitten bereits gebesserte Patienten im Anschluß an die Cortison-Kur eine deutliche Verschlechterung der klinischen Symptomatik. Leider wurden nur wenige Patienten nachuntersucht, andererseits aber die Erhaltungsdosis bis kurz vor der Entlassung verabreicht, so daß über die tatsächliche Häufigkeit dieser Erscheinung nichts ausgesagt werden kann.

Man versuchte aber, hierüber objektiven Aufschluß zu erhalten, indem man in letzter Zeit Absetzversuche durchführte. Zu diesem Zweck wurde in einigen Fällen das Cortison schlagartig abgesetzt mit dem Erfolg, daß sich oft ein bereits gebesserter neurologischer Befund plötzlich wieder verschlimmerte.

Um diese Rückfalltendenz prinzipiell anschaulich zu machen, ist auf S. 44 ein extremer Fall als Beispiel beschrieben. In überdeutlicher Weise kann man an ihm ablesen, wie durch Cortison die Symptomatik zurückgedrängt, nach Absetzen wieder zum Vorschein kommt. In der linken Spalte unter 'Therapie' finden sich anfangs- und Enddatum von fünf Cortison-Kuren, die in üblicher Weise mit hohen Dosen zu Beginn, dann langsam abfallender Dosierung durchgeführt wurden. Die rechte Spalte gibt als Zwischenbefunde das Kommen und Gehen der hauptsächlichsten Symptome wieder. Der besseren Übersicht wegen sind nur die jeweiligen Kulminationen mit ihrem Datum aufgeführt.

Diese beobachteten, teilweise als Heilwirkungen anzusprechenden Therapieerfolge sollen jetzt, auf Grund von Überlegungen über die pharmakologische Wirkungsweise der Corticosteroide, mit dem statistischen Ergebnis in Einklang gebracht werden, um dann daraus ein praktisch brauchbares Urteil über die therapeutische Anwendung der Nebennierenrinden-Hormone resultieren zu lassen.

Ausgangspunkt der therapeutischen Anwendung war ja die Tatsache, daß die Hypothese über die allergisch-entzündliche Ursache der multiplen Sklerose in guter Weise mit der antiallergisch-entzündungshemmenden Wirkung der Corticosteroide zusammentrifft. P e t t e, der einerseits die Theorie von der neuroallergischen Entstehungsweise der multiplen Sklerose vertritt, andererseits sich aber von einer eindeutigen und über das übliche Maß der Spontanremissionen hinausgehenden Wirkung von Cortison und Prednison bei schubartigen Krankheitsverläufen bisher nicht überzeugen konnte, schreibt hierzu:

"Das Ausbleiben eines eindeutigen Effektes der genannten Medikamente bei akuten Schüben ist als Argument gegen die hyperergisch-allergische

Fall 8

Erna S. 21 Jahre alt.
Aufnahme am 12.11.1960; Entlassung am 1.3.1961
Bisherige Krankheitsdauer: 7 Monate, jetzt zweiter Schub.
Der erste Schub äußerte sich in einer Lähmung des rechten Beins.

Neurol. Aufnahmebefund: Spastische Paraparese der unteren Extremitäten. Parästhesien und Koordinationsstörungen der unteren Extremitäten. Beiderseits temporale Abblassung der Sehnervenpapillen. Aufgehobene BHR.

Therapie:		Zwischenbefunde:
12.11. - 23.11.	23.11.	Spastische Parese des rechten Beins zurückgebildet.
	30.11.	Ophthalmologischer Befund geringfügig gebessert.
	14.12.	Zunahme der spastischen Paraparese der unteren Extremitäten.
17.12. - 22.12.	27.12.	Parästhesien verschwunden. BHR regelrecht auslösbar. Spastik vermindert.
8.1. - 19.1.	8.1.	Zunahme der Spastik. Gesteigerte Reflexe. Positive Pyramidenzeichen.
	15.1.	Rückbildung der Spastik.
	20.1.	Symptomfrei.
31.1. - 11.2.	31.1.	Hochgradige spastische Paraparese der unteren Extremitäten mit gesteigerten Reflexen und positiven Pyramidenzeichen. Pat kann kaum gehen.
16.2. - 27.2.	22.2.	Subjektiv fast beschwerdefrei.
	1.3.	Bei der Entlassung war die neurologische Symptomatik weitgehend zurückgebildet.

Konzeption der M.S. angeführt worden, dies u.E. mit unzureichender Begründung, da Probleme der Schrankenpenetration, erforderlichen Dosierung und rechtzeitigen Anwendung noch offenstehen. So übersteigen die bei Keuchhusten-Enzephalitiden mit günstigem Erfolg verwendeten Dosierungen (2-3 mg/kg Körpergewicht) die bisher bei akuter M.S. angewendeten Prednison-Dosen ganz erheblich (Bohn). Bei der experimentellen Erzeugung des Arthus-Phänomens beim Kaninchen fand Bierich nur in den ersten Tagen nach Gabe des Allergens (Albumin) einen Schutz durch Cortison, vom vierten Tag an waren auch hohe Dosen wirkungslos. Hieraus muß gefolgert werden, daß die Cortison- bzw. Prednison-Therapie bei der akuten M.S. praktisch immer zu spät einsetzt, um eine antiallergische Wirkung entfalten zu können, und daß die bisher übliche Dosis zu gering war, um eine wesentliche antiphlogistische Wirkung zu erzielen" (Pette und Bauer).

Auch Hultsch, der ebenfalls keine Beeinflussung des eigentlichen Krankheitsprozesses durch Corticosteroide beobachtete, gibt einen diesbezüglichen Hinweis: "Es sei noch vermerkt, daß die negativen Behandlungsergebnisse mit Corticosteroiden natürlich nicht gegen die Vorstellung von der neuroallergischen Genese der M.S. sprechen; wenn es sich bei ihr nicht um zellgebundene, sondern freie Antigen-Antikörper-Reaktionen handelt, ist gar kein Effekt zu erwarten".

Warum die antiallergisch-antiphlogistischen Eigenschaften der Cortisone bei der multiplen Sklerose nicht zum Durchbruch kommen, soll nicht weiter erörtert werden. Als Tatsache kann jedoch festgehalten werden, daß bereits eingetretene anatomische Veränderungen des Zentralnervensystems unbeeinflußbar sind.

Ein anderes Deutungsproblem bieten die so häufig beobachteten subjektiven Besserungen, soweit sie nicht mit dem gebesserten neurologischen Befund übereinstimmen. Ein Einfluß der Cortisone auf die subjektiven Allgemeinstörungen ist ja unverkennbar und machen sie daher trotz dem oben Gesagten oftmals zu einem dankbaren Mittel. "Die gleiche Steigerung der Grundstimmung durch Cortison erleben aber auch andere Patienten, bei denen dies nicht als Reaktion auf eine fühlbare

Befreiung von Beschwerden verstanden werden kann, sondern als direkte psychische Stimulierung gewertet werden muß. Sie kann bis zur deutlichen Euphorisierung gehen. Solche Patienten nehmen dann eine viel optimistischere Haltung ein, als die Umstände sie rechtfertigen" (Geyer). Die Euphorie, eine Nebenwirkung der Cortisone, ist auch ein psychisches Symptom der multiplen Sklerose. Es wäre daher denkbar, daß bei der ohnehin schon bestehenden Tendenz zur Euphorie, diese durch Cortison leicht verstärkt werden kann. Ploog u.M. beobachteten bei allen ihren mit Cortison behandelten Fällen eine leichte Euphorisierung.

Das weitaus stärkste Interesse beanspruchen aber die Veränderungen der neurologischen Symptomatik wie sie während, vor allem aber zu Beginn einer Cortison-Kur oftmals beobachtet werden konnten. Dabei sind zwei Phänomene zu berücksichtigen: erstens die schlagartig eintretende Besserung zu Beginn der Kur und zweitens der oft ebenso plötzliche Rückfall nach Beendigung der Kur. Bemerkenswert ist dabei weniger der Grad der Besserung als eben die rasche Wiederkehr einer ausgefallenen Funktion. Im weiteren Verlauf stabilisierte sich das gebesserte Krankheitsbild langsam, unterschied sich also nicht mehr von der üblichen Remission.

Es ist anzunehmen, daß bei solchen Fällen die Permeabilitätsstörungen an den Gefäßwänden im Entmarkungsherd durch die kapillardichtende, exsudationshemmende Wirkung der Corticosteroide (Menkin, Beiglböck) beeinfluß werden. "Nach meinen Erfahrungen ist bei der M.S. von der oralen Verabfolgung von Corticosteroiden nichts Grundsätzliches zu erwarten. Auch in frischen Fällen wird der eigentliche Krankheitsprozeß nicht beeinflußt. Dagegen wird offenbar das perifocale Oedem des akuten Entmarkungsherdes reduziert. Es wird mit anderen Worten die Symptomatik auf den eigentlichen Entmarkungsherd beschränkt. In drei Fällen konnte ich dadurch die akuten Erscheinungen des Krankheitsbildes innerhalb von 2 - 3 Tagen vermindern, der weitere Verlauf unterschied sich in nichts mehr vom gewohnten Bild" (Hultsch).

Bei Berücksichtigung dieser Annahme wäre es denkbar, daß manchmal unter der anfänglich höheren Dosierung ein perifokales Oedem reduziert wird. Unter der späteren niedrigen Erhaltungsdosis würde das Oedem gerade noch zurückgehalten. Steht jedoch der Organismus nicht mehr unter Cortisoneinfluß, könnte sich dieses Oedem schneller oder langsamer wieder ausbreiten und sich die Symptomatik verstärken.

Dadurch kann die oftmals schlagartige Besserung des klinischen Befundes, zum Teil auch die Besserung der subjektiven Allgemeinsymptome erklärt werden. Der hohe Prozentsatz an subjektiven Besserungen muß also, neben der Reaktion auf die Änderung der klinischen Symptomatik, der euphorisierenden Wirkung der Cortisone und der Reduzierung des perifokalen Oedems zu verdanken sein. Es wird jetzt verständlich, warum sich dieser einzige therapeutische Erfolg in der Statistik nicht auswirken konnte, da der eigentliche Entmarkungsherd unbeeinflußt blieb, das Krankheitsgeschehen also ungehindert seinen Fortgang nahm.

Zusammenfassend kann man sagen, daß die Besserungen, die unter der Cortison-Therapie erreicht wurden, den spontanen Remissionen entsprachen. Dagegen hat sich, wahrscheinlich durch Reduzierung des perifokalen Oedems, die anfänglich höhere Dosierung bei Beginn eines Schubes oftmals günstig ausgewirkt. Die akute Exazerbation konnte dadurch in vielen Fällen abgefangen und eine schnellere Rückbildung der bereits manifesten Schubsymptome eingeleitet werden. Daneben spielte auch die psychische Stimulierung vieler Patienten eine Rolle.

VIII. Zusammenfassung

1. Die Hypothese von der allergisch-entzündlichen Ursache der multiplen Sklerose ermutigte zur Durchführung einer Therapie mit Glucocorticosteroiden, deren antiallergischen und entzündungshemmenden Eigenschaften sich bei anderen Erkrankungen seit langem glänzend bewährt haben.

2. In der diesbezüglichen Literatur finden sich widersprechende, teils günstige, teils weniger ermutigende Mitteilungen über Therapieerfolge.

3. Das Untersuchungsmaterial besteht aus Krankengeschichten von hundert an multipler Sklerose erkrankten Patienten, die mit Corticosteroiden behandelt wurden. Es wurde Prednison, Prednisolon und Dexamethason in absteigender Dosierung gegeben.

4. Sechzig Fälle ohne Cortison-Therapie wurden zu Vergleichszwecken herangezogen und auf ihre diesbezügliche Brauchbarkeit überprüft.

5. Das Untersuchungsergebnis ergab in 46 % der mit Cortison behandelten Fälle eine deutliche Besserung des neurologischen Entlassungsbefundes. Dieze Zahl entspricht der Spontanremissionsquote. Von den Vergleichsfällen waren 55 % deutlich gebessert.

6. Bei vielen Fällen besserte sich die neurologische Symptomatik bereits zu Beginn der Cortison-Kur. Nach Absetzen von Cortison trat oftmals ein Rückfall ein. Allgemeinstörungen konnten häufig günstig beeinflußt und ein subjektives Wohlbefinden während der Kur beobachtet werden.

7. Diese Ergebnisse erlauben die Schlußfolgerung, daß die anfänglich höhere Dosierung sich durch Reduzierung des perifokalen Oedems oftmals günstig ausgewirkt hat. Akute Exazerbationen konnten dadurch in vielen Fällen abgefangen und eine schnellere Rückbildung der manifesten Schubsymptome eingeleitet werden. Eine gewisse Rolle spielte dabei die psychische Stimulierung vieler Patienten.

IX. Literaturverzeichnis

Abb, L. und G. Schaltenbrand	Statistische Untersuchungen zum Problem der Multiplen Sklerose. Dtsch. Zschr. Nervenhk. 174 (1955/56) V. Mitteilung: Therapeutische Ergebnisse (S. 469)
Alexander, L., A.W. Berkeley und A.M. Alexander	Prognose und Behandlung der Multiplen Sklerose. J. Amer. Med. Ass. 166, 1943 (1958)
Beiglböck, W.	Chemie und Pharmakologie der neuen Kortikosteroide. Wien. med. Wschr. 109, 585 (1959)
Birkmayer, W. und E. Langner	Katamnestische Untersuchungen bei multipler Sklerose. Wien. med. Wschr. 109, 723 (1959)
Brickner, R.	zit. b. Stransky und Waldschütz
Evers, E.	zit. nach W. Schuppien: Die Evers-Diät. Hippokrates, Stuttgart, 1955
Feldman , S. und D.P. Kidron	Erfahrungen mit ACTH und Cortison bei organischen Erkrankungen des Nervensystems. Mschr. Psych. Neur. 132, 96 (1956)
Geyer, G.	Mögliche Therapieschäden durch Cortison. Wien. med. Wschr. 109, 616 (1959)
Glaser, G.H. und H.H. Merritt	J. Amer. Med. Ass. 148, 898 (1952) zit. bei Pette und Bauer
Heni, F.	zit. bei Hultsch
Hultsch, E.G.	Die Behandlung neurologischer Erkrankungen mit Cortisonen. Nervenarzt, Berlin, 32, 497 (1961)

Jaklitsch, H.	Über die Therapie mit Hormonen in der Neurologie und Psychiatrie. Med. Klin. 53, 1994 (1958 II)
Laux, W.	Behandlung der Multiplen Sklerose mit Hydrocortison? Medizinische, Stuttgart, 1363 (1956)
Menkin, V.	zit. bei Laux
Ott, B.	Zur Cortison-Therapie der Multiplen Sklerose. Nervenarzt, Berlin, 29, 33 (1958)
Peters, G.	Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 61, 315 (1955) zit. bei Laux
Pette, H.	Die akut entzündlichen Erkrankungen des Zentralnervensystems Georg Thieme, Stuttgart, 1942
Pette, E. und H. und H. Bauer	Zur Ätiologie und Pathogenese der Multiplen Sklerose. Dtsch. med. Wschr. 84, 2115 (1959)
Ploog, D., G. Bleek und U. Wenzel	Die Behandlung der Multiplen Sklerose mit NNR-Hormonen. Klin. Wschr. 37, 946 (1959)
Pluvinage, R.	Einige neue Behandlungsmethoden der multiplen Sklerose. Sem. hôp., Paris, 2632 (1957)
Schaltenbrand, G.	Die Multiple Sklerose des Menschen. Georg Thieme, Leipzig, 1943
Schrader, A.	Multiple Sklerose. Hdb. d. inn. Med. V/2, 649 (1953)
Schrader, A.	Zur Klinik und Ätiologie der multiplen Sklerose. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 61, 339 (1955)

Schuller, E.	Therapie der multiplen Sklerose. Vie méd., Paris, 37, 351 (1956)
Schuppien, W.	Die Evers-Diät. Hippokrates, Stuttgart, 1955
Sigwald, J., H. Hébert, A. Quétin und M. Clément	Kritische Studie hinsichtlich der Behandlung der multiplen Sklerose mit intramedullär verabreichtem Hydrocortison. Sem. hôp., Paris, 33, 1149 (1957)
Stransky, E. und J.K. Waldschütz	Das klinische Gesicht der Multiplen Sklerose. Wilhelm Maudrich, Wien, 1951
Thiele, R.-M. und W.	Die Anwendung von Corticosteroiden in der Neurologie. Fortschr. Neurol., 28, 627 (1960)
Tschabitscher, H., E. Sluga-Gasser und H. Schinko	Therapieversuche der Multiplen Sklerose auf Grund pathogenetischer Aspekte. Wien. Zschr. Nervenhk. 15, 326 (1958)
Walcher, W.	Neue Gesichtspunkte in der Behandlung der Multiplen Sklerose. Wien. Arch. Psychol., Psychiatr., Neurol. 5, 96 (1955)
Walcher, W.	Zur Behandlung der multiplen Sklerose mit ACTH, Cortison und Prednison. Wien. med. Wschr. 109, 48 (1959)
Welte, E.	Die Therapie der multiplen Sklerose. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 61, 362 (1955)

Besonderen Dank möchte ich aussprechen
Herrn Prof. Dr. Walter Schulte und
Herrn Prof. Dr. Johannes Hirschmann
für die Anregung zu dieser Arbeit sowie die
Überlassung des notwendigen Materials, und
Herrn Dr. Dr. Klaus Mayer für die stets
bereitwillige Unterstützung durch wertvolle
Ratschläge.

Lebenslauf

Geboren am 29. Juli 1935 als Sohn des Nahrungsmittelchemikers Dr. A. Diefenbach in Arlesheim/Schweiz, besuchte ich die Schule in Basel und Waldbröl/Rheinland. Nach Abschluß der Schulzeit durch die Reifeprüfung im Frühjahr 1955, begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität zu Wien. Den vorklinischen Abschnitt des Studiums beendete ich mit der ärztlichen Vorprüfung im Sommer 1959 in München.

Meine klinische Ausbildung setzte ich während der zwei folgenden Semester an der Universität in Wien fort. Die letzten vier Studiensemester verbrachte ich an der Universität in Tübingen und beschloß dort das Studium im Winter 1962/63 mit der ärztlichen Prüfung (Staatsexamen).

Die vorliegende Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin verfaßte ich während des letzten Studienjahres in Tübingen.

Fotodruck Frau Elly HUTH Tübingen